Die Blutversorgung maligner Tumoren unter Berücksichtigung des angiographischen Bildes

von

Sigrid Meißner, geb. Karl

aus

Mühldorf/Inn, Oberbayern

1968 № 263

Vorwort

Herrn o. ö. Professor Dr. med. G. Hegemann, Direktor der Chirurgischen Klinik der Universität Erlangen - Nürnberg, danke ich verbindlichst für die Überlassung des Themas, sowie für die großzügige Erlaubnis, in dieser Klinik arbeiten zu dürfen. Mein herzlicher Dank gilt Herrn Dr. med. H. Schaudig, Chefarzt des Chirurgischen Kreiskrankenhauses Bad Mergentheim und vormals Oberarzt der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen, für seine große Mühe bei der Betreuung und Unterstützung dieser Dissertation.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546303_0023

INHALTSVERZEICHNIS

I) Problemstellung 1

II) Die Blutgefäße der Tumoren

A) Untersuchungsmethoden 2
B) Untersuchungsmaterial 3
C) Struktur und Verlauf der Tumorgefäße im angiographischen, mikroangiographischen und histologischen Bild 5

III) Zur Frage der Geschwulstentstehung und Gefäßneubildung

A) Reaktion im umgebenden Bindegewebe des Tumors 8
B) Die Cancerogenese 8
C) Problematik der Kapillarproliferation 9
1) Gefäßneubildung als Folge der Gewebsneubildung 9
2) Vermutungen über das Vorhandensein einer vasoaktiven Substanz 10

IV) Besonderheiten der tumoreigenen Strombahn hinsichtlich Reaktion, Strömungsgeschwindigkeit und Sauerstoffgehalt

A) Veränderte Reaktion 11
1) Speicherung von Tusche 11
2) Der shunting-Effekt 11
3) Lokale Hyperämie 12
4) Erhöhte Reagibilität 12
5) Mangel an vaskulärer Reaktionskraft . . . 13
B) Strömungsgeschwindigkeit und Sauerstoffgehalt des Tumorblutes 13

V) Die Vaskularisation der Tumoren in quantitativer Hinsicht

A) Reicher Kapillarplexus 14

B) Beziehung zwischen Vaskularisation, Malignität und Differenzierung. 14

C) Zusammenhang mit der Stromaart 16

D) Entzündlich bedingte Hypervaskularisation . . 16

VI) Beziehung zwischen Gefäßversorgung und Nekrose

A) Mangelhafte Blutversorgung als primäre Ursache 18

B) Ansichten über das sekundäre Zustandekommen ungenügender Blutversorgung 18

1) Die biologische Eigenart der Geschwulstzelle 19

2) Mangel des Blutes an Nahrungsstoffen . . 19

3) Funktionsuntüchtigkeit der Tumorkapillaren 20

4) Mechanischer Druck und Toxinwirkung . . . 20

VII) Diskussion 21

VIII) Zusammenfassung 26

IX) Literaturverzeichnis 28

I) PROBLEMSTELLUNG

Das infiltrierende Wachstum und die metastasierende Ausbreitung der bösartigen Geschwülste stellt ein bis heute ungelöstes therapeutisches Problem dar. Expansives Wachstum in der Tumorperipherie und zentrale Zellnekrose sind ein besonderes Charakteristikum im histologischen Erscheinungsbild maligner Tumoren.

Die naheliegendste Erklärung für diese Besonderheit wäre die Feststellung einer mangelhaften Ernährung, d.h. eine ungenügende Versorgung des neoplastischen Gewebes mit Blut und durch die tumoreigenen Gefäße. Ob dies nun primär für den Zerfall der malignen Tumoren verantwortlich gemacht werden kann, oder ob noch andere Faktoren ursächlich daran beteiligt sind, sollen die nachstehenden Untersuchungen an Hand der Ergebnisse vieler namhafter Autoren zeigen.

Einen besonders guten Überblick über das Verhalten des Gefäßsystems maligner Tumoren gewähren vorallem die angiographischen und mikroangiographischen Studien. Aus den röntgenologischen Bildern sind Struktur, Verlauf und Dichte der Blutgefäße klar abzulesen. Sehr wesentlich ist außerdem die Tatsache, daß auf diese Art auch Änderungen in der gesamten Reaktionsweise des Tumorgefäßapparates nachgewiesen werden können, die eine entscheidende Rolle für das Wachstum und Fortbestehen des Tumors zu spielen scheinen.

II) DIE BLUTGEFÄSSE DER TUMOREN

A) Untersuchungsmethoden

Seit THIERSCH (49) 1865 die grundlegende Arbeit über die Blutgefäße der Tumoren schrieb, wurde von so vielen Autoren das neoplastische Blutgefäßsystem diskutiert, daß es wichtig erscheint, zunächst alle zur Anwendung gekommenen Versuchsmethoden darzulegen.

Die althergebrachte Art der Gewebsuntersuchung ist die histologische, die auch im vorliegenden Arbeitsbereich von großer Bedeutung ist. LEWIS (36) und WATERS (51) beobachteten die Blutgefäße nach Injektion von 3% Indischer Tusche als Kontrastmittel unter dem Mikroskop. LINDGREN (37) injizierte eine Lösung von Bariumsulfat in Gelatine in ein Blutgefäß vor der histologischen und röntgenologischen Untersuchung und beschritt damit schon den neuen Weg der Angiographie. Als zweite Methode wandte er noch die selektive Blutkörperchen-Färbung nach SJÖSTRAND (46) an, wobei die roten Blutkörperchen braunschwarz hervortreten.

Eine Angiographie, erstmals von MONIZ (38) 1927 als Arteriographie beschrieben, ist die röntgenologische Darstellung von Gefäßen nach Injektion eines Kontrastmittels. Auch LAGERGREN, LINDBOM, SÖDERBERG und LJUNGQUIST (33,34,35) bedienten sich in ihren Arbeiten dieser Untersuchungsmethode und wandten gleichzeitig die von BELLMAN (2) 1953 entwickelte Technik der Mikroangiographie an. Als unterstützende Maßnahme zogen sie auch die histologische Untersuchung heran.

Den Gynäkologen KRÜGER (32) und GANSE (18, 19) verdanken wir die Erforschung der Blutgefäße des Karzinoms auf kolposkopischem Weg.

BIERMAN beschritt mit GILFILLAN, KELLY, KUZMA und NOBLE (6) einen ganz neuen Weg, um die Blutgefäße der Tumoren zu untersuchen. Er machte Temperaturmessungen unter verschiedenen Bedingungen an neoplastischen und gesunden Hautbezirken. In einer anderen Versuchsreihe mit KELLY, DOD und BYRON (3) injizierte er Fluoreszein und beobachtete das Erscheinen im Tumor. In Zusammenarbeit mit KELLY und SINGER (5) versuchte BIERMAN durch Messung des Sauerstoffgehaltes der Tumoren, die Blutströmung in Neoplasmen zu ermitteln.

Von großer Bedeutung erscheint auch die von SCHEID (43, 44) durchgeführte Funktionsprüfung der tumoreigenen Strombahn mittels Speicherung von Tusche, Einwirkung von Wärme und Einwirkung von Adrenalin 1 : 10 000.

Eine Methode zur quantitativen Messung der Vaskularität von Tumoren wurde 1945 von ALGIRE und CHALKLEY (1) beschrieben, die später auch von LAGERGREN, LINDBOM und SÖDERBERG (33, 34) benutzt wurde.

Schließlich sei noch die direkte Beobachtung des Tumorgefäßwachstums mittels einer transparenten Kammer im Kaninchenohr durch IDE, BAKER und WARREN (27) und WILLIAMS (52) erwähnt, sowie die Beobachtung des Brown-Pearce-Tumors in der vorderen Augenkammer des Kaninchens durch SHAPIRO (45).

WITTE und GOLDENBERG (53) machten ebenfalls vitalmikroskopische Untersuchungen, und zwar nach Techniken, die von ALGIRE (1) entwickelt worden waren aufgrund der ersten Beobachtungen solcher Art von IDE, BAKER und WARREN (27).

B) Untersuchungsmaterial

Als Material für die mannigfachen Untersuchungen wurden

alle möglichen Arten von Tumoren, benigne und maligne, transplantierte und induzierte, mesenchymale und epitheliale, Primärtumoren und Metastasen herangezogen.

Allein LINDGREN (37) untersuchte insgesamt 40 benigne (davon 25 mesenchymale und 15 epitheliale) und 114 maligne Tumoren (5 mesenchymale, 71 epitheliale, 38 Metastasen verschiedener Lokalisation).

KRÜGER (32) und GANSE (18, 19) widmeten sich mit ihren Arbeiten speziell dem Portiokarzinom, LAGERGREN, LJUNGQUIST (35) dem Nierenbeckenkarzinom, während BIERMAN, BYRON, KELLY, GRADY (4) wie auch HEALEY (22) die Gefäßversorgung von Lebermetastasen beschrieben. Die Forschungen von DELARUE, MIGNOT, BULLIARD (13) erstreckten sich auf epitheliale Geschwülste des Dickdarms. DELARUE und MIGNOT befaßten sich in Zusammenarbeit mit PAILLAS und SORS (14) außerdem mit der Vaskularisation der Bronchialkarzinome.

Bei den Tierversuchen nahm man transplantable Granulosa-Zell-Tumoren der Maus (WATERS, GREEN, 51) und den Brown-Pearce-Tumor beim Kaninchen (IDE, BAKER, WARREN, 27; SHAPIRO, 45).

ALGIRE und CHALKLEY (1) beobachteten die vaskuläre Reaktion bei Mäusen mit transplantierten Sarkomen und Mamma-Karzinomen, während WILLIAMS (52) das Epidermoid-Karzinom von Kaninchen (V_2-Ca) zur Untersuchung wählte.

Das Aszites-Ca, S_2-Sarkom der Mäuse, Yoshida-Aszites-Ca und Walker-Ca der Ratten dienten SCHEID (43) als Versuchsmaterial. WITTE und GOLDENBERG (53) machten ihre vitalmikroskopischen Beobachtungen an der Hamsterbackentasche mit dem transplantierten Tumorstamm H.Ep.3, der auf ein menschliches Plattenepithelkarzinom zurückgeht.

C) Struktur und Verlauf der Tumorgefäße im angiographischen, mikroangiographischen und histologischen Bild

Wenn nach LEWIS (36) auch "jede Tumorart ihr eigenes besonderes Gefäßbild hat, das in seiner Ausbildungsart gänzlich von der Tumorumgebung abhängt", so weisen doch Struktur und Verlauf dieser Gefäße solche charakteristischen Merkmale auf, die für alle malignen Tumoren gelten. Die Gefäße der Neoplasmen unterscheiden sich so augenfällig von denen des normalen Gewebes, daß man sogar geneigt ist, den drei Charakteristika des Karzinoms, atypische Zelle, invasives Wachstum und Metastasenbildung, diese "Gefäßatypie" als viertes hinzuzufügen (GANSE 19).

Betrachtet man zunächst die Struktur der Tumorgefäße, so fällt auf, daß sie immer nur aus einer einzigen Endothelschicht bestehen (BRODERS, HARGRAVE, MEYERDING, 9; LINDGREN 37; KRÜGER 32; DIBBELT 15; SCHEID 43) und höchstens von vereinzelten Fibroblasten begleitet werden (LAGERGREN, LINDBOM, SÖDERBERG, 34), weshalb sie äußerst fragil erscheinen (BRODERS, HARGRAVE, MEYERDING, 9).

Auch WATERS und GREEN (51) fanden keine kollagenen und elastischen Fasern an den Gefäßen ihrer Versuchstumoren. Nur LINDGREN (37) sah beim Adenokarzinom des Pankreas und beim Harnblasenkarzinom einige Elastin enthaltende Gefäße im Tumor eingeschlossen. Dieser Befund dürfte aber darauf zurückzuführen sein, daß es sich hierbei nicht um neugebildete Tumorgefäße handelt, sondern um Restgefäße des ehemals gesunden Gewebes, die noch nicht der Vernichtung zum Opfer gefallen sind.

Gemäß ihrer Wandstruktur zeigen diese dünnen Kapillaren auch keine Tendenz zur Differenzierung in Arteriolen und Venolen (WATERS, GREEN, 51; SCHEID 43; DIBBELT 15; ALGIRE,

CHALKLEY, 1; LAGERGREN, LINDBOM, SÖDERBERG, 34) im Gegensatz zu Gefäßen physiologischer Gewebsneubildungen. Es erfolgt lediglich eine gewisse Organisation dahingehend, daß einige der neugebildeten Kapillarschlingen gleich Arteriolen den Zustrom des Blutes übernehmen und andere, gleich Venolen, den Abfluß (SCHEID 43).

Die Größe dieser Blutkanälchen ist sehr unterschiedlich (DIBBELT 15; WATERS, GREEN, 51; KRÜGER 32). Man findet solche mit ganz engem Lumen neben relativ großkalibrigen. Dieser plötzliche Kaliberwechsel ist besonders typisch für hochvaskularisierte Tumoren. Der Durchmesser schwankt hier zwischen Kapillarenweite und 0,3 mm (LAGERGREN, LINDBOM, SÖDERBERG, 34).

Ein Blick auf das Gefäßbild maligner Neoplasmen bietet zunächst ein wirres, scheinbar völlig regelloses Durcheinander, um mit DIBBELT (15) zu sprechen, "ein unregelmäßiges Kanalsystem, das bald bogenförmig, bald geschlängelt, bald gerade den Tumor durchzieht". Die Regellosigkeit in Anordnung und Verlauf wird auch von LAGERGREN, LINDBOM, SÖDERBERG, LJUNGQUIST, (33,34,35), ebenso von LINDGREN (37) beschrieben.

Doch in dem wirren Durcheinander von Kapillaren lassen sich stets ganz charakteristisch geformte Gefäße finden. Sie verlaufen gewunden und spiralig (TARNAUSKAS 48; LAGERGREN, LJUNGQUIST, 35; DIBBELT 15) und verzweigen sich im Gegensatz zu normalen Gefäßen nicht astförmig (GANSE 19; KRÜGER 32). RIBBERT (41) beschrieb sie schon früher als langgezogen, bizarr und wirr, ebenso wie sie auch SCHEID (43) beim experimentellen Karzinom gefunden hat. So zählt auch KRÜGER (32) die "Korkzieher- und Haarnadelkapillaren" zum typischen Gefäßbild des beginnenden Karzinoms. KALBFLEISCH (29) und RICKER (42) fassen alle diese Gefäße unter

dem Begriff "tumoreigene Strombahn" zusammen. Und seit HINSELMANN (25,26) spricht man vom Auftreten solcher Gefäße an von einer "adaptiven Gefäßhypertrophie", die er schon bei gesteigert atypischem Epithel beobachten konnte.

Radioangiogramm eines stenosierenden Dickdarmcarcinoms sofort nach Resektion des tumortragenden Darmabschnittes.

Im gesamten Darmanteil radiäre Anordnung der Gefäße.
Im Tumorbereich unregelmäßige, korkzieherartige Gefäßverteilung mit präcapillären Kurzschlüssen.

Dynamik der Tumorstrombahn

peritumorale Hyperämie

erhöhter Blutdurchfluß

verminderte vaskuläre Reaktion

kapilläre Kurzschlüsse

geringe arterio-venöse O_2-Spannung

III) ZUR FRAGE DER GESCHWULSTENTSTEHUNG UND GEFÄSS-NEUBILDUNG

A) Reaktion im umgebenden Bindegewebe des Tumors

Die von SPALTEHOLTZ (47) formulierte Regel, daß solide Organe von einem Hilus aus vaskularisiert werden, von dem die ernährenden Arterien abzweigen, kann man für Tumoren nicht anwenden. Diese werden von allen Teilen der Peripherie versorgt (LINDGREN 37). So findet man auch die erste Reaktion hinsichtlich des Gefäßapparates in dem den Tumor umgebenden Bindegewebe. Die Gefäße werden dort erweitert und nehmen, wie es scheint, auch zahlenmäßig zu (WATERS, GREEN, 51; IDE, BAKER, WARREN, 27). GOLDMANN (20) prägte für die Reaktion des umgebenden Gewebes den Ausdruck "Gefäßunruhe" und bezeichnete diese Erweiterung und Wucherung der Gefäße als Fernwirkung des Tumors.

B) Die Cancerogenese

KREYBERG (31) beobachtete nach wiederholtem Aufbringen von

Teer auf die Haut weißer Mäuse ebenfalls als erste Reaktion eine heftige, irreversible Blutgefäßerweiterung, die nach den neueren Untersuchungen KERN und ZANDERS (30) bei mittleren Venen und Arterien 20-40% beträgt. In dieser lokalen peristatischen Hyperämie sieht SCHEID (44) die Ursache für eine langdauernde mangelhafte Sauerstoffversorgung der Zellen, was für die Cancerisierung der Zellen von Bedeutung sein soll (WARBURG 50).

Das zweite Stadium des Tumorwachstums stellt die Verlängerung und spiralige Schlängelung der Gefäße dar (KREYBERG 31; ORR 39; FRIEDRICH-FREKSA 17; KERN, ZANDER, 30). Und erst im dritten Stadium der Kapillarproliferation setzt die Wucherung eines zell- und faserreichen Bindegewebes ein und somit die Bildung des eigentlichen Geschwulststromas (KREYBERG 31; KERN, ZANDER, 30; GOLDENBERG, WITTE, 53).

KALBFLEISCH (29) schließt sich dieser Auffassung von der Cancerogenese dahingehend an , daß er sagt, karzinogene Stoffe schädigen primär nicht die Zelle, sondern die kleinsten Gefäße. Erst durch diese Veränderungen entsteht das maligne Geschwulstwachstum. Auch FISCHER (16) stellt die Möglichkeit zur Debatte, daß in einer primären Gefäßstörung die grundlegenden Faktoren für die Geschwulstentstehung zu suchen sind. RICKER (42) geht in dieser Richtung sogar so weit, überall dort ein Karzinom in der Entstehung zu vermuten, wo vermehrte Blutzufuhr nachzuweisen ist, also eine primäre Veränderung in der Strombahn besteht.

C) Problematik der Kapillarproliferation

1) Gefäßneubildung als Folge der Gewebsneubildung

HINSELMANN (25,26) führt die "enorme Umgestaltung und Ver-

größerung der Kapillaren" auf den erhöhten Blutbedarf des proliferierenden Epithels zurück. So konnten auch WATERS, GREEN, (51) und SCHEID (43) bei ihren tierexperimentellen Versuchen starke Hyperämie und Kapillarproliferation mit sinusartiger Erweiterung feststellen. SCHEID (43,44) vergleicht die starke Kapillarproliferation mit der des Granulationsgewebes, eine Ähnlichkeit, auf die auch RICKER (42) und DIBBELT (15) schon hingewiesen haben. Allerdings muß man bei diesem Vergleich die Gefäßneubildung als Folge der Gewebsneubildung betrachten (DIBBELT 15). Dem widerspricht aber die Tatsache, daß die Vergröberung und atypische Gestalt der Gefäße nicht erst dem Tumorwachstum nachfolgt, sondern bereits bei beginnender stärkerer Epithelatypie zu sehen ist (HINSELMANN 24,25). Dieser Erkenntnis zufolge, schreibt KRÜGER (32) den Gefäßen eine aktive Rolle zu.

2) Vermutungen über das Vorhandensein einer vasoaktiven Substanz

Die Frage der Gefäßbildung beim Tumor ist immer noch ungeklärt. Neuerdings wurde von SCHEID (44) wieder die Möglichkeit einer vom Tumor erzeugten vasoaktiven Substanz in Erwägung gezogen, was früher von IDE, BAKER und WARREN (27) ebenfalls diskutiert wurde. Auch GOLDMANN (20) hat schon einen angioplastischen Einfluß des Tumors vermutet.

SCHEID (44) zieht als solche gefäßwachstumsstimulierende Substanz die Milchsäure mit anderen Stoffwechselprodukten der malignen Geschwulst in Betracht, während ALGIRE und CHALKLEY (1) Kernabbauprodukte der Tumorzellen in Erwägung bringen.

Allerdings haben nicht alle malignen Neoplasmen die Fähigkeit, fortgesetztes Wachstum von Gefäßendothelien hervorzurufen, wie es ALGIRE und CHALKLEY (1) herausgestellt haben.

Das V_2-Ca hat beispielsweise diese Eigenschaft überhaupt nicht, was von WILLIAMS (52) bewiesen wurde. Es tritt hier lediglich eine venöse Gefäßerweiterung auf.

IV) BESONDERHEITEN DER TUMOREIGENEN STROMBAHN HINSICHTLICH REAKTION, STRÖMUNGSGESCHWINDIGKEIT UND SAUERSTOFFGEHALT

A) Veränderte Reaktion

1) Speicherung von Tusche

Als Ausdruck besonderen Verhaltens des Tumorgefäßapparates gilt die von SCHEID (43,44) beschriebene induzierte Speicherung von Tusche in den Endothelien der Tumorkapillaren, da normalerweise in Kapillarendothelien keine Tuschespeicherung erfolgt. Berücksichtigt man die verschiedenen Intensitätsgrade der Speicherung (JANCSO 28), wobei sich die durch Histamin ausgelöste Speicherung durch Antihistaminica wieder auflösen läßt, so handelt es sich bei der Speicherung in den Tumorkapillaren um eine stärkere Irritierung der Gefäßendothelien, da sie durch Antihistaminica nicht aufgelöst werden kann. SCHEID (43,44) sieht diese induzierte Speicherung als Folge des besonderen Geschwulststoffwechsels an.

2) Der shunting-Effekt

Eine weitere ungewöhnliche Erscheinung der terminalen Krebsstrombahn ist der shunting-Effekt. Er äußert sich darin, daß ein injiziertes Kontrastmittel sehr rasch auf der venösen Seite des Tumors erscheint (LAGERGREN, LINDBOM, SÖDERBERG, LJUNGQUIST 33,34,35), was angiographisch gut zu erkennen ist. Der shunting-Effekt steht in enger Beziehung zum Vaskularisationsgrad eines Tumors: Je höher ein Neoplasma vaskularisiert ist, desto deutlicher ist auch der

shunting-Effekt (LAGERGREN, LINDBOM, SÖDERBERG, 33,34).

3) Lokale Hyperämie

Ebenso charakteristisch wie Tuschespeicherung und shunting-Effekt für das Vorhandensein einer malignen Geschwulst ist das Auftreten lokaler Hyperämie (VON HALLER 21) in dem den Tumor umgebenden Gewebe. COMAN und SHELDON (12) bezeichnen sie als die erste sichtbare Wirkung eines Tumors auf die Blutgefäße seines Wirtsgewebes. Sie ist an das Vorhandensein proliferierender Zellen gebunden und entwickelt sich, weil der Tumor wächst und nicht umgekehrt (COMAN, SHELDON 12). LINDGREN (37) gelingt es, das Auftreten von Hyperämie durch seine Blutkörperchenfärbung sehr deutlich in Erscheinung zu bringen: da die Erythrozyten schwarz gefärbt werden, bildet sich gleichsam ein "Trauerrand" um den Tumor. Als Ausdruck dieser "peristatischen Hyperämie" (RICKER 42; SCHEID 43,44) gilt die Erweiterung der Kapillaren und kleinen Venen, sowie eine Verlangsamung des Blutstroms (LINDGREN 37). Sie wird nach SCHEID (44) wahrscheinlich durch Stoffwechselprodukte der malignen Geschwulst aufrechterhalten, welche die Kapillarproliferation, Hämodynamik und Permeabilität der Blutgefäße im Tumor entsprechend regulieren.

4) Erhöhte Reagibilität

SCHEID (44) stellt außerdem eine erhöhte Reagibilität der terminalen Krebsstrombahn fest, was ersichtlich wird in Liquordiapedese (Ödembildung), Leukodiapedese (Infiltration des Stromas), Erythrodiapedese (Diapedesisblutungen) und schließlich Eintreten von Stase bei zusätzlicher thermaler oder pharmakologischer Reizung, die für den normalen Kreislauf jedoch unterschwellig ist.

5) Mangel an vaskulärer Reaktionskraft

Eine weitere Besonderheit des Tumorgefäßapparates konnten BIERMAN (6) und seine Mitarbeiter durch Temperaturmessungen an neoplastischen Hautbezirken nachweisen. Die verzögerte Reaktion der Tumorgefäße bei einem Temperaturabfall der Umgebung zeigt einen Mangel an vaskulärer Reaktionskraft. Die Gefäße des Tumors sind, obwohl sie die Fähigkeit, sich zu kontrahieren, bewahrt haben, unfähig, voll zu reagieren. KREYBERG (31) spricht allerdings von einem völligen Erlöschen der Kontraktionskraft.

B) Strömungsgeschwindigkeit und Sauerstoffgehalt des Tumorblutes

Andererseits folgert BIERMAN (6) aus dem stärkeren und schnelleren Temperaturabfall, im Vergleich zu normalen Hautbezirken, bei Infusion mit einer gekühlten Lösung einen vermehrten und rascheren Blutfluß durch die Neoplasmen, was er auch von der arteriellen Zirkulation der Lebermetastasen sagt (BIERMAN 4). Einen weiteren Beweis für eine vermehrte und raschere Blutströmung liefert BIERMAN (5) und seinen Mitarbeitern der erhöhte Sauerstoffgehalt des venösen Blutes, das aus dem Tumor kommt.

WILLIAMS (52) stellt bei seinen tierexperimentellen Versuchen zu Beginn des Tumorwachstums auch rascheren Blutfluß fest, beobachtet jedoch bei älteren Tumoren wieder eine Abnahme der Strömungsgeschwindigkeit. WATERS und GREEN (51) geben ebenfalls eine träge Blutzirkulation durch ihre Versuchstumoren an, und nach LINDGREN (37) beruht der hyperämische "Trauerrand" nicht nur auf der Erweiterung der Blutgefäße, sondern auch auf einer Verlangsamung des Blutstroms.

V) DIE VASKULARISATION DER TUMOREN IN QUANTITATIVER HINSICHT

A) Reicher Kapillarplexus

Wie schon GOLDMANN (20) eine starke Neubildung von Gefässen bei malignen Tumoren diskutiert, so beschreiben auch spätere Autoren immer wieder einen reichen Kapillarplexus beziehungsweise ein dichtes, unregelmäßiges Netzwerk von Gefäßen im Tumor (LEWIS 36; LAGERGREN, LINDBOM, SÖDERBERG, 33,34; LINDGREN 37; WATERS, GREEN, 51; DIBBELT 15; WITTE, GOLDENBERG, 53). Ebenso sind nach DELARUE, MIGNOT, PAILLAS und SORS (14) die Bronchialkarzinome und nach DELARUE, MIGNOT und BULLIARD (13) die bösartigen Dickdarmgeschwülste reich vaskularisiert.

B) Beziehung zwischen Vaskularisation, Malignität und Differenzierung

Der Vaskularisationsgrad ist umso höher, je höher der Malignitätsgrad des Tumors ist (BURKE 11), das heißt also, der am niedrigsten differenzierte Tumor hat die höchste Vaskularisation (DIBBELT 15; LINDGREN 37; LAGERGREN, LINDBOM, SÖDERBERG, 33,34), jedoch den niedrigst differenzierten Gefäßtypus (DIBBELT 15). Die Vaskularisation der tumoren geht also Hand in Hand mit der Differenzierung, wobei nach LAGERGREN, LINDBOM, SÖDERBERG (33,34) die meisten malignen Tumoren eine annähernd zehnmal so hohe Vaskularisation besitzen als die meisten benignen.

Intravitales Radioangiogramm eines Chondrosarkoms bei einem 20-jährigen Mann.

Vereinzelte präcapilläre Kurzschlüsse und korkzieherartige Gefäßverläufe lassen eine bösartige Geschwulst im Angiogramm vermuten. Da aber infolge Spontanfraktur und darauffolgender Knochenneubildung regenerative Vorgänge vorhanden waren, ließen sich die angiographischen Veränderungen nicht eindeutig als Tumorgefäße identifizieren.

C) Zusammenhang mit der Stromaart

Man muß außerdem berücksichtigen, daß die Gefäßversorgung nicht nur von der jeweiligen Gewebsreife der Neoplasmen abhängt, sondern auch von der Stromaart. So entdeckten LAGERGREN (33) und seine Mitarbeiter in ihrer Versuchsreihe einen Tumor des Malignitätsgrades 1 mit guter Gefäßversorgung und folgerten daraus, daß es außer dem Differenzierungsgrad noch einen weiteren "unbekannten" Faktor für die Gefäßversorgung geben muß. Das erkannte auch LINDGREN (37), indem er das Gefäßbild der Tumoren in Zusammenhang mit ihrer Stromaart bringt. Er findet wesentlich mehr Kapillaren in einem lockeren, zellreichen Stroma als in einem mehr fibrösen, zellarmen. Später konstatieren das dann LAGERGREN und LJUNGQUIST (35) ebenso in ihrer Veröffentlichung über die Vaskularisation des Nierenbeckenkarzinoms.

Damit wäre auch in dieser Hinsicht eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Granulationsgewebe vorhanden, wie sie schon RICKER (42), DIBBELT (15) und SCHEID (43,44) beschrieben haben. Denn das zellreiche und faserarme junge Granulationsgewebe ist auch gefäßreich, während es beim Übergang in zellarmes, faserreiches Narbengewebe ausgesprochen gefäßarm wird (HEGEMANN 23).

D) Entzündlich bedingte Hypervaskularisation

LAGERGREN und LJUNGQUIST (35) diskutieren erstmals die Möglichkeit, daß die Hypervaskularisation von Tumoren entzündlich bedingt sei und bezeichnen das Nierenbeckenkarzinom in der Regel als arm vaskularisiert. Sie finden angiographisch entzündliche Zellinfiltrationen mit Hypervaskularisation und mikroangiographisch drei verschiedene Gefäßbilder mit spärlicher Vaskularisation und ein viertes entzündliches Gefäßbild mit Hypervaskularisation. Es konnte jedoch

nicht geklärt werden, ob diese Hypervaskularisation durch die Bildung neuer Gefäße zustande kam oder in einer relativen Zunahme der Gefäßdichte durch Zusammenschrumpfen des Gewebes begründet war.

Von Interesse sind in diesem Zusammenhang auch die Untersuchungen HEALEY'S (22) von metastatischen Lebertumoren, denen er eher eine verminderte als vermehrte Blutversorgung zuspricht, während PEREZ-TAMAYO in "Mechanism of Disease" (40) eine sehr reichliche Proliferation von Blutgefäßen, sowohl bei primären als auch metastatischen Leberkarzinomen angibt.

Untersuchungstechnik der Tumordurchblutung

Pathologisch Anatomisch	Histologische Histologische	Serienschnitte Injektionspräparate
Experimentelle Direktbeobachtung	Auflichtmikroskopie	Vordere Augenkammer Hamsterbackentasche Ohrkammer
	Intravitalfarbstoffe	Farbstoffinjektion
Klinische Untersuchungen	Auflichtmikroskopie	Kolposkopie
	Arteriographie	Röntgenologie
	Wärmemessung	Infrarotfotographie
	O_2-Messung	Kathetertechnik

VI) BEZIEHUNG ZWISCHEN GEFÄSSVERSORGUNG UND NEKROSE

A) Mangelhafte Blutversorgung als primäre Ursache

Es steht fest, daß es bei allen schnell wachsenden Tumoren zu Nekrose und Blutaustritten kommt. Nun fragt sich, ob man diese degenerativen Veränderungen der Neoplasmen, im Gewebszerfall endend, tatsächlich auf eine mangelhafte Blutversorgung zurückführen kann.

Schon RIBBERT (41) befaßte sich 1904 mit diesem Problem und kam zu dem Ergebnis, daß "ein Mißverhältnis zwischen dem Querschnitt der zuführenden Kanäle in ihrer Gesamtheit und des im Tumor befindlichen Gefäßgebietes" vorliege und "die Weite der Gefäße nicht im Verhältnis der Neubildung" steht. Außerdem glaubt er, daß eine physiologische, funktionelle Verbindung von Geschwulstzellen und Gefäßen fehlt. Er leitet also, kurz gesagt, die regressiven Metamorphosen aus einer mangelhaften Blutversorgung ab.

Auch HINSELMANN (25,26) bezeichnet die Blutzufuhr als ungenügend. Er teilt die "adaptive Gefäßhypertrophie" beim Karzinom in eine suffiziente und insuffiziente Form ein. Von einer insuffizienten Form spricht er beim fortgeschrittenen Karzinom, wo die Blutzufuhr für das proliferierende Gewebe nicht mehr ausreicht, wodurch es zu den bekannten Folgen, Gefäßschädigung, leichte Blutungsneigung und eben zur Nekrose kommt.

B) Ansichten über das sekundäre Zustandekommen ungenügender Blutversorgung

Viele Autoren sehen eine mangelhafte Blutversorgung nicht als primäre Ursache des Gewebszerfalls an, sondern als Folge anderer entscheidender Faktoren:

1) Die biologische Eigenart der Geschwulstzelle

Bahnbrechend in dieser Richtung sucht DIBBELT (15) die Ursachen der Nekrosen im biologischen Verhalten der Geschwulstzellen. Nach seiner Ansicht haben die Geschwulstzellen durch ihre gesteigerte Proliferationsfähigkeit, einem allgemeinen physiologischen Gesetz entsprechend, die Fähigkeit verloren, sich zu Dauerbildungen zu entwickeln. Da die Lebensdauer der Zellen umgekehrt proportional der Schnelligkeit ihrer Entwicklung ist, tragen die Produkte einer derartigen Zellvermehrung, wie sie beim malignen Neoplasma stattfindet, von Haus aus die Bestimmung zum frühen Absterben in sich. So kann auch eine reiche Gefäßversorgung den Zelltod nicht aufhalten, was DIBBELT (15) sehr schlagkräftig mit dem Beispiel des am nekroseanfälligsten malignen Chorionepithelioms beweist.

DIBBELT (15) teilt den Entwicklungstypus von normalem Gewebe in drei Stadien ein:

1) Indifferentes Stadium der Zellvermehrung
2) Stadium der geweblichen Differenzierung
3) Stadium der Gewebsreife

Nun bleiben heterologe Geschwülste meist schon beim ersten Stadium stehen, wo sie noch nicht als Dauerbildungen persistieren können. Je mehr sie aber befähigt sind, das Stadium der geweblichen Differenzierung zu durchlaufen, desto mehr treten die Nekrosen zurück, eine Tatsache, die auch LEWIS (36) beim hochdifferenzierten Adenofibrom und Fibrosarkom feststellte. DIBBELT (15) zieht folgenden Schluß: "Je undifferenzierter die Geschwulst, desto regelmäßiger die Nekrose".

2) Mangel des Blutes an Nahrungsstoffen

Eine andere Meinung als DIBBELT (15) über die Entstehung

der Nekrosen haben WATERS und GREEN (51):
Sie nehmen an, daß dem Blut durch dessen längeren Kontakt mit den Zellen an der Peripherie, infolge der ständigen Volumenzunahme des Neoplasmas, schon alle ernährenden, lebensnotwendigen Stoffe entzogen sind, bis es die zentralen Stellen der Geschwulst erreicht, wodurch es dort zum Zerfall kommt. Gleichzeitig wäre damit die Beschränkung der Mitosen auf die Peripherie zu erklären (WATERS, GREEN, 51).

3) Funktionsuntüchtigkeit der Tumorkapillaren

Nach GANSE (19) sind die Nekrosen auf die Funktionsuntüchtigkeit der neugebildeten Tumorgefäße zurückzuführen, was SCHEID (43) mit seinen Funktionstesten der terminalen Krebsstrombahn erwiesen hat. Durch die erhöhte Reagibilität kommt es schon bei geringer Reizung zu Liquor-, Leuko- und Erythrodiapedese (SCHEID 43,44), weshalb GANSE (19) dem Karzinom trotz scheinbarer Gefäßfülle sekundär eine schlechte Blutversorgung zuspricht.

4) Mechanischer Druck und Toxinwirkung

LEWIS (36) denkt sich die mangelhafte zentrale Blutversorgung der Tumoren rein mechanisch entstanden, und zwar durch den Druck, der durch die ständige Vermehrung der Tumorzellen auf die Kapillaren ausgeübt wird, wodurch gleichzeitig das Vordringen der Kapillaren in die neu entstandenen Gebiete verhindert wird. Außerdem diskutiert er die Möglichkeit einer Gefäßschädigung durch ständige Toxinwirkung, was wiederum der Auffassung von KALBFLEISCH (29) über die Wirkung kanzerogener Stoffe entspricht.

Eine Kompression der zuführenden Gefäße beschreiben auch LINDGREN (37) und SCHEID (43), die zum Stillstand, zur Stase der Strombahn führt.

VII) DISKUSSION

Die vielen Untersuchungen über die Gefäß- und Blutversorgung der Tumoren stimmen in ihrem Ergebnis über die Eigenart von Struktur, Form und Verlauf der Tumorgefäße gut überein. Die neugebildeten Kapillaren werden als dünne, fragile Endothelrohre ohne kollagene und elastische Fasern beschrieben, deren Größe und Lumen stark variiert. Ein plötzlicher Kaliberwechsel ist ebenso charakteristisch wie das Fehlen jeglicher Tendenz zur Differenzierung in Arteriolen und Venolen, wenngleich es Kapillaren gibt, die den Zustrom des Blutes und solche, die den Abfluß übernehmen.

Der Kapillarplexus bietet das Bild eines völlig wirren Durcheinanders, die Gefäße verlaufen unregelmäßig und in verschiedene Richtungen. In der scheinbar völligen Regellosigkeit werden jedoch immer ganz charakteristische Gefäße gefunden, die gewunden und spiralig verlaufen und sehr bizarre Formen haben können. Es sind die typischen Korkzieher- und Haarnadelkapillaren der malignen Geschwulst, die als erstes Zeichen der "adaptiven Gefäßhypertrophie" auftreten und zur tumoreigenen Strombahn gerechnet werden.

Die Problematik der Gefäßneubildung bei malignen Tumoren und überhaupt der Geschwulstentstehung wird deutlich in den sehr verschiedenen Ansichten der Autoren. Die Beobachtung der durch Stoffe wie Teer, Benzpyren und Methylcholanthren erzeugten Cancerogenese läßt eine primäre Schädigung der Gefäße beziehungsweise eine primäre Veränderung in der Strombahn vermuten. Sie zeigt sich in einer lokalen peristatischen Hyperämie, die gleichzeitig als Ursache für eine langdauernde mangelhafte Sauerstoffversorgung der Zellen in Frage kommt und somit zur Cancerisierung der Zellen beitragen kann.

Die stets beschriebene Hyperämie kann aber auch auf erhöhten Blutbedarf des proliferierenden Epithels zurückgeführt werden. Das bedeutet, daß die Gefäßveränderungen und die Kapillarproliferation als Folge der Gewebsneubildung zustande kommen. Damit wäre die Zellvermehrung an die erste Stelle des Tumorwachstums getreten, was den Vergleich mit der Entstehung von Granulationsgewebe sehr verlockend macht.

Andererseits wird aber darauf hingewiesen, daß die Gefäßatypie dem Tumorwachstum keinesfalls nachhinkt, sondern bereits bei beginnender stärkerer Epithelatypie zu sehen ist.

Im Ganzen betrachtet, sprechen die Tatsachen also doch mehr für eine primäre Schädigung der Gefäße und Veränderung der Strombahn. Warum es jedoch bei malignen Tumoren zu einer so enormen Kapillarproliferation kommt, wie sie beschrieben wird, ist immer noch sehr ungeklärt. Es wird die Möglichkeit einer vom Tumor erzeugten vasoaktiven Substanz diskutiert, die eventuell aus Stoffwechselprodukten der Malignome, wie z.B. Milchsäure, besteht. Man vermutet, daß solche Stoffwechselprodukte die Hämodynamik, Permeabilität der Blutgefäße und die Kapillarproliferation entsprechend regulieren. Es muß hier allerdings gesagt werden, daß beim V_2-Ca, unter Versuchsbedingungen wie sie WILLIAMS (52) beschrieb, keine Kapillarproliferation stattfand, sondern lediglich eine venöse Gefäßerweiterung. Nun gibt es die Möglichkeit, daß die erwähnte vasoaktive Substanz beim V_2-Ca in so geringer Konzentration auftritt oder durch andere Faktoren abgeschwächt wird, daß sie nur mehr eine venöse Gefäßerweiterung zu bewirken vermag oder aber ihre Existenz als Charakteristikum für alle malignen Tumoren ist in Frage gestellt.

Die Tumorgefäße, in ihrer Gesamtheit als terminale Krebs-

strombahn bezeichnet, weisen außer in Struktur, Anordnung und Verlauf noch einige Besonderheiten auf, die sie sehr von normalen Gefäßen unterscheiden. So haben die Endothelien der Tumorkapillaren die außergewöhnliche Fähigkeit, Tusche zu speichern, im Gegensatz zu Kapillaren von normalem Gewebe. Diese eigentümliche Reaktion wird auf den besonderen Geschwulststoffwechsel zurückgeführt.

Bedeutend, besonders für die Diagnosesicherung, ist auch die Tatsache, daß ein injiziertes Kontrastmittel sehr rasch auf der venösen Seite des Tumors erscheint, was als shunting-Effekt bezeichnet wird. Jedoch darf hierbei nicht außer acht gelassen werden, daß auch ein chronischer Entzündungsprozeß von arteriovenösem Shunting begleitet sein kann. (LAGERGREN, LJUNGQUIST, 35). Der shunting-Effekt wird umso stärker, je höher der Vaskularisationsgrad und damit der Malignitätsgrad des Tumors.

Als Besonderheit der tumoreigenen Strombahn hinsichtlich der Reaktionsweise muß auch das Auftreten von Hyperämie im umgebenden Gewebe der Geschwulst betrachtet werden. Auch die Erscheinungen der Liquor- und Leukodiapedese und nicht zuletzt die Erythrodiapedese, die Ursache der häufig auftretenden kleinen Blutungen, sind auf eine Reaktionsänderung des Tumorgefäßapparates zurückzuführen.

Durch Temperaturänderungen und entsprechende Messungen konnte außerdem nachgewiesen werden, daß die vaskuläre Reaktionskraft der Tumorgefäße vermindert ist. In derselben Versuchsreihe wird an neoplastischen Hautbezirken ein rascherer und stärkerer Temperaturabfall als bei vergleichbarem gesunden Gewebe nach Infusion einer gekühlten Lösung festgestellt, was auf einen vermehrten und rascheren Blutfluß durch Neoplasmen zurückgeführt wird. Die Annahme wird bekräftigt durch die Feststellung, daß venöses

Tumorblut einen erhöhten Sauerstoffgehalt aufweist, was durch kürzeren Aufenthalt des Blutes im Neoplasma, das heißt also schnelleres Durchfließen, erklärt werden könnte. Der Verfasser möchte aber an dieser Stelle darauf hinweisen, daß eine erhöhte Strömungsgeschwindigkeit den Gegebenheiten der als sicher erwiesenen lokalen peristatischen Hyperämie widerspricht, die mit einer Verlangsamung des Blutstromes verbunden ist, welche unter Umständen sogar zur Stase führt.

Der erwähnte stärkere und raschere Temperaturabfall kann auch damit zusammenhängen, daß zum Tumor eben größere und mehrere Kanäle führen, wie von BIERMAN, KELLY, DOD und BYRON (3) mit Fluoreszeininjektionen ohnehin festgestellt wurde. Dadurch ist dann auch die Infusion schneller im Tumor als in verglichenen Hautbezirken. Der erhöhte Sauerstoffgehalt des venösen Tumorblutes und die geringere arteriovenöse Sauerstoffdifferenz beruhen möglicherweise auf einer verminderten Ausnutzungs- und Umwandlungsquote, da der Tumor unter relativ anaeroben Bedingungen gedeihen kann (BIERMAN 6).

Der Vaskularisationsgrad maligner Tumoren wird von fast allen Autoren als sehr hoch bezeichnet, und zwar ist der Kapillarplexus umso reicher, je bösartiger die Geschwulst, das heißt also, je undifferenzierter der Tumor ist. Außerdem ist der Gefäßreichtum abhängig von der Stromaart des Neoplasmas. Ein lockeres, zellreiches Stroma enthält mehr Gefäße als derb-fibröses, zellarmes.

Eine verminderte Blutversorgung stellen lediglich HEALEY (22) bei metastatischen Lebertumoren und LAGERGREN, LJUNGQUIST (35) beim Nierenbeckenkarzinom fest. Es wird beim Nierenbeckenkarzinom zwar eine Zone mit Hypervaskularisation gefunden, die aber möglicherweise nur entzündlich be-

dingt ist. So gibt es auch beim Kolon- und Rektumkarzinom Adhäsionen zu Nachbarorganen, die häufig rein entzündliche Infiltrate darstellen und kein Tumorgewebe enthalten (HEGEMANN 24).

Die entscheidende Frage nach all diesen Betrachtungen ist nun wodurch der starke Zerfall der malignen Tumoren zustande kommt. RIBBERT (41) und HINSELMANN (25,26) führen das rasche Absterben der Tumorzellen auf eine mangelhafte Blutversorgung als primäre Ursache zurück. Wenn man jedoch den außerordentlichen Gefäßreichtum verschiedener Tumoren in Betracht zieht, muß man annehmen, daß es noch andere Faktoren gibt, die für den Gewebszerfall verantwortlich gemacht werden können.

So wird die Möglichkeit diskutiert, daß die häufigen Nekrosen der bösartigen Geschwülste in der biologischen Eigenart der Geschwulstzellen beruhen, die von vornherein die Bestimmung zum frühen Absterben in sich tragen sollen. Als Beispiel wirkt überzeugend das sehr gefäßreiche maligne Chorionepitheliom, das zugleich die meisten Nekrosen aufweist.

Eine andere Ansicht über das Zustandekommen der meist zentral gelegenen Nekroseherde geht dahin, daß das Blut nicht mehr genügend oder gar keine lebensnotwendigen Nahrungsstoffe mehr besitzt bis es die zentralen Stellen der Geschwulst erreicht. Die Ursache kann aber auch in einer erwiesenen Funktionsuntüchtigkeit der Tumorgefäße liegen, sodaß das Karzinom trotz scheinbarer Gefäßfülle schlecht mit Blut versorgt wird.

Weiterhin ist es möglich, daß durch die ständige Proliferation von Tumorzellen ein so starker Druck auf die Kapillaren ausgeübt wird, daß sie zugrundegehen oder zumindest am Vor-

dringen in die neu entstehenden Gebiete gehindert werden, wodurch es dort schließlich zum Ernährungsmangel kommt und im gesamten Tumorgefäßapparat zur Stase, zum Stillstand der Strombahn. Zusätzlich ist die Einwirkung von Toxinen, die eventuell durch den besonderen Geschwulststoffwechsel frei werden, als Gefäßschädigung denkbar.

VIII) ZUSAMMENFASSUNG

An Hand der einschlägigen Literatur wird versucht, das Gefäßbild maligner Tumoren zu beschreiben und die Beziehungen zwischen Gefäßversorgung und Zerfall dieser Neoplasmen darzustellen.

Zu diesem Zwecke sind eingangs die verschiedenen Untersuchungsmethoden aufgeführt. Zusammenhänge zwischen Geschwulstentstehung und Kapillarproliferation werden an Hand der Forschungsergebnisse diskutiert.

Es wird gezeigt, daß die neugebildeten Tumorgefäße sich sowohl in Struktur als auch in Form und Verlauf deutlich von normalen Blutgefäßen unterscheiden und auch in ihrer Gesamtheit als terminale Krebsstrombahn Besonderheiten im Hinblick auf Reaktion, Strömungsgeschwindigkeit und Sauerstoffgehalt aufweisen.

Es überwiegt die Ansicht, daß die meisten malignen Tumoren reich mit Blutgefäßen versorgt sind, und zwar im allgemeinen umso reicher, je maligner sie sind. Die Ursache des Zellzerfalls in bösartigen Tumoren wird primär nicht in einer mangelhaften Blutzufuhr gesucht. Erst im Zustand des erhöhten expansiven und infiltrativen Wachstums scheint der Proliferationsdruck des neoplastischen Gewebes die Minder-

wertigkeit des tumoreigenen Kapillarsystems und die biologische Kurzlebigkeit der Tumorzelle selbst zu ungenügender Blutversorgung und damit zur Nekrose meist zentraler Tumorregionen zu führen.

Literaturverzeichnis

1. Algire, G.H., Chalkley H.W.
" Vascular reactions of normal and malignant tissues in vivo."
Journal Nat. Cancer Inst. 6, Bethesda, 1945

2. Bellman, S.
" Microangiography "
Acta Radiol., 1953, Suppl.No.102

3. Bierman, H.R., Kelly, K.H., Dod, K.S., Byron, R.L.
" Studies on the blood supply of tumors in man.
I. Fluorescence of cutaneous lesions "
Journal Nat. Cancer Inst. 11, 2, 1951, Bethesda

4. Bierman, H.R., Byron, R.L., Kelly, K.H., Grady, A.
" Studies on the blood supply of tumors in man. III. Vascular patterns of the liver by hepatic arteriography in vivo. "
Journal Nat. Cancer Inst. 12, 107-117, Bethesda, 1951

5. Bierman, H.R., Kelly, K.H., Singer, G.
" Studies on the blood supply of tumors in man. IV. The increased oxygen content of venous blood draining neoplasms."
Journal Nat. Cancer Inst. 12, 701-707, Bethesda, 1952

6. Bierman, H.R., Gilfillan, R.S., Kelly, K.H., Kuzma, O.T., Noble, M.
" Studies on the blood supply of tumors in man. V. Skin temperatures of superficial neoplastic lesions."
Journal Nat. Cancer Inst., 13, 1, 1952, 1-18

7. Bohatyrtschuk, F.
" Die Fragen der Mikroröntgenographie "
Fortschr. Röntgenstr. 65, 1942, 253

8. Boijsen, E., Folin, J.
" Angiography in carcinoma of the renal pelvis. "
Acta Radiol. 56, Stockholm. 1961, 81-93

9. Broders, A.C., Hargrave, R., Meyerding, H.W.
" Pathological features of soft tissue fibrosarcoma. "
Surgery, Gynecology, and Obstetrics, 1939, Vol.69, No.3, S.267-280, Chicago

10. Bulliard, A.
" Recherches sur la vascularisation sanguine des tumeurs épithéliales du gros intestin. "
Paris, 1958, Biol. med. 47

11. Burke, E.M.
" Sarcoma of soft tissues "
Amer. J. Cancer 35, 1939, 234

12. Coman, D.R., Sheldon, W.F.
" The significance of hyperemia around tumor implants. "
Amer. J. Path., 22, 821-831, 1946

13. Delarue, J., Mignot, J., Bulliard, A.
" Etude sur la vascularisation des cancers du gros intestin. "
Paris, Presse med., Nr.94, 1956, S. 2164-67

14. Delarue, J., Mignot, J., Paillas, J., Sors, Ch.
" Etude sur la vascularisation des cancers bronchiques ."
C.R.Soc.Biol., 1954, 48, 846

15. Dibbelt, W.
" Über die Blutgefäße der Tumoren "
Leipzig, 1912, Arb.path.Anat.Bakt.8, 114

16. Fischer, W.
" Die Ätiologie der Geschwülste "
Handbuch d. Allgm. Path., Bd.VI, 3.Teil
S. 368-442, Berlin, Göttingen, Heidelberg, 1956

17. Friedrich - Freksa, H.
" Grenzdosis, Kombinations- und Spätwirkungen von Methycholanthren und Benzpyren an der Haut von Mäusen; ein Beitrag zum Wirkungsmechanismus von cancerogenen Kohlenwasserstoffen. "
Biol. Zentralblatt, 60, 1940, S. 498

18. Ganse, R.
" Die atypische Gefäßneubildung bei Carcinomen. "
Leipzig, Zentralblatt f. Gynäk., 1957, Heft 13, S. 519-523

19. Ganse, R.
" Gefäßneubildung beim präinvasiven und fertigen Karzinom. "
Stuttgart, Geburtshilfe u. Frauenheilk., 1960, S. 694-697

20. Goldmann, E.
" The growth of malignant disease in man and the lower animals with special reference to the vascular system. "
Proc. Roy. Soc. Med. (Surg. sect. I), London, 1907, 1

21. Haller, C. von
" Studien über die Vaskularisation von Tumoren "
Helv. Chir. Acta, Basel, 1952, 12, 164-169

22. Healey, J.E.
" Vascular patterns in human metastatic liver tumors. "
Surgery, Gynecology, and Obstetrics, June 1965

23. Hegemann, G.
" Wundheilung und Wundbehandlung "
Lehrb. d. Chirurgie; Hellner, Vossschulte, Nissen, Thieme Verlag, Stuttgart, 1957

24. Hegemann, G.
" Operationstechnik beim Dickdarmkrebs "
Chir. prax. 6, 1962, S. 175-188
Marseille Verlag, München

25. Hinselmann, H.
" Der Nachweis der aktiven Ausgestaltung der Gefäße beim jungen Portiokarzinom als neues differenzialdiagnostisches Hilfsmittel. "
Leipzig, Zentralbl. Gynäk., 1940, S. 1810

26. Hinselmann, H.
" Die Ätiologie, Symptomatologie und Diagnostik des Uteruscarcinoms. "
Veit Stoeckel, Handbuch d. Gynäk., Bd.VI/I, 1930

27. Ide, A.G., Baker, N.H., Warren, S.L.
" Vascularisation of the Brown-Pearce Rabbit Epithelioma Transplant as seen in the transparent Ear-Chamber. "
Amer. J. of Roentg. 42, 1939, 891-899

28. Jancsó, N.
" Speicherung "
Budapest, Akad. Klado, 1955

29. Kalbfleisch, H.H.
" Hippokrates " : 1948, 6

30. Kern, G., Zander, J.
" Gefäßveränderungen im Verlauf der Carcinogenese. Lebendbeobachtungen am Ohr der Maus nach Pinselung mit Methylcholanthren. "
Z. Krebsforsch. 63, 1959, 168

31. Kreyberg, L.
" Über präcanceröse Gefäßveränderungen "
Virchows Archiv 273, 1929, 367

32. Krüger, E.H.
" Über das Gefäßbild beim beginnenden Carcinom. "
Zentralbl. Gynäk. 79, 1957, S. 1669-1677

33. Lagergren, C., Lindbom, A., Söderberg, G.
" Hypervascularization in chronic inflammation demonstrated by angiography. "

Acta Radiol. 49, 1958, 441-452, Stockholm

34. Lagergren, C., Lindbom, A., Söderberg, G.
" Vascularization of fibromatous and fibrosarcomatous tumors. "
Acta Radiol. 53, 1960, 1-16, Stockholm

35. Lagergren, C., Ljungquist, A.
" The arterial vasculature of renal pelvic carcinomas. "
Acta chir. scand. 130, 1965, 321-330

36. Lewis, W.H.
" The vascular patterns of tumors. "
Bulletin of the Johns Hopkins Hosp. 41, 1927

37. Lindgren, A.
" The vascular supply of tumours with special reference to the capillary angioarchitecture. "
Kobenhavn, Acta path. microbiol. scand. 22, 1945, 493

38. Moniz, E.
" L'encéphalographie artérielle son importance dans la localisation des tumeurs cérébrales. "
Rev. neurol. 2, 1927, 72-90

39. Orr, J.W.
" Changes antecedent to tumour formation during treatment of mouse skin with carcinogenic hydrocarbons. "
J. Path. Bakt. 46, 1938, 495

40. Perez - Tamayo, R.
" Mechanism of Disease "
Philadelphia u. London, Saunders, 1961

41. Ribbert, H.
" Das Karzinom des Menschen "
Bonn, 1911

42. Ricker, G.
" Pathologie als Naturwissenschaft "
Berlin, Göttingen, Heidelberg, 1924

43. Scheid, P.
" Tierexperimentelle Untersuchungen über die Funktion des Krebsstroma. "
Verh. dtsch. Ges. Path., 42.Tag., 1958, 471-478

44. Scheid, P.
" Funktionelle Besonderheiten der Mikrozirkulation im Karzinom. "
Bibl. Anat. 1, Basel, 1961, 327

45. Shapiro, D.M., Warren, S.W.
" Cancer Innervation "
Cancer Research 9, 1949, 707-710

46. Sjöstrand, T.
" Skandinavisches Archiv für Physiologie "
68, 1934, 160

47. Spalteholtz, W.
" Archiv für Entwicklungsmechanik der Organismen. "
480, 1923, 52-97

48. Tarnauskas, E.A.
" Die kolposkopische Diagnose der Frühstadien des Muttermundkrebses. "
Geburtshilfe und Frauenheilk. H.5, 1956, Sowjet. Zschr.

49. Thiersch, C.
" Der Epithelkrebs namentlich der Haut "
Engelmann, Leipzig, 1865

50. Warburg, O.
" Die Entstehung der Krebszellen "
4. Jahrestg. d. Dtsch. Zentralausschusses f. Krebsbekämpfg., Stuttgart, Mai 1955

51. Waters, H.G., Green, J.A.
" The vascular system of two transplantable mouse granulosa-cell tumors. "
Cancer Res., Vol.19, 1959, No.3, 326-329

52. Williams, R.G.
" The vascularity of normal and neoplastic grafts in vivo. "
Cancer Res. 11, 1951, 139-144

53. Witte, S., Goldenberg, D.M.
" Vitalmikroskopische Beobachtungen über die frühen Gefäßreaktionen eines menschlichen Transplantattumors. "
Zschr. f. ges. experimentelle Medizin, 139, 1965, S. 633-643

Lebenslauf

1941	am 4.III. in Mühldorf/Inn, Oberbayern, geboren Vater: Zahnarzt Josef Karl, verstorben 1961 Mutter: Afra Karl
1960	Reifeprüfung an der Oberrealschule Mühldorf/Inn
1960/64	Studium an der Universität München
1964/65	Studium an der Universität Erlangen
1966	am 12.IV. Bestallung als Zahnärztin nach dem Staatsexamen an der Universität Erlangen
1966/67	Assistentin in einer zahnärztlichen Praxis in Hamburg
1967	Eheschließung am 3. April Seither zahnärztliche Assistentin in der Praxis des Ehemannes Dr. Klaus Meißner

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 852 Erlangen, Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990